



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d.
Universitätskliniken

Datum: 21.03.2016
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über eine Aktualisierung der Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos bei der Anwendung von Tysabri

TYSABRI 300 mg-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zulassungsnummer: EU/1/06/346/001

Wirksamer Bestandteil: Natalizumab

Zulassungsinhaber: Biogen

TYSABRI ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Mul-tipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta oder Glatirameracetat Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr un-veränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.

oder

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit



Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Zusammenfassung

- Aktuelle Untersuchungen legen nahe, dass:
 - eine frühzeitige Feststellung einer PML mit einer verbesserten Prognose verknüpft ist
und
 - eine bei der Diagnosestellung klinisch asymptomatische PML in der MRT-Untersuchung häufiger als eine symptomatische PML eine unilobäre Manifestation darstellen kann, verbunden mit höheren Überlebensraten und einem günstigeren klinischen Ausgang.
- Häufigere MRT-Untersuchungen (z. B. alle 3 bis 6 Monate) mit einem verkürzten MRT-Protokoll (FLAIR, T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Bildgebung) sollten für Patienten mit höherem PML-Risiko in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten, die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden und anti-JCV-Antikörper positiv sind, ist das Niveau der anti-JCV-Antikörper (anti-JCV-Antikörper-Index) mit der Höhe des PML-Risikos verbunden.
 - Nach aktuellem Kenntnisstand ist das PML-Risiko bei Patienten, die länger als 2 Jahre mit TYSABRI behandelt wurden, bei einem Indexwert von $\leq 0,9$ niedrig; bei Werten über 1,5 steigt das Risiko erheblich an.
- Patienten mit einem höheren PML-Risiko sind Patienten:
 - die anti-JCV-Antikörper positiv sind, deren TYSABRI-Behandlungsdauer mehr als 2 Jahre beträgt und die zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden
oder
 - die einen hohen anti-JCV-Antikörper-Index haben, deren TYSABRI-Behandlungsdauer mehr als 2 Jahre beträgt und die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden.
- Bei Patienten mit einem niedrigen anti-JCV-Antikörper-Index und ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva sollte ab einer TYSABRI-Behandlungsdauer von 2 Jahren der anti-JCV-Antikörper-Index alle 6 Monate bestimmt werden.

Weitere ausführliche Empfehlungen enthalten die derzeit in Überarbeitung befindlichen Schulungsmaterialien (hier: das Arztpaket), die separat an Sie versendet werden. Bitte entnehmen Sie dem Anhang 1 eine Zusammenfassung.

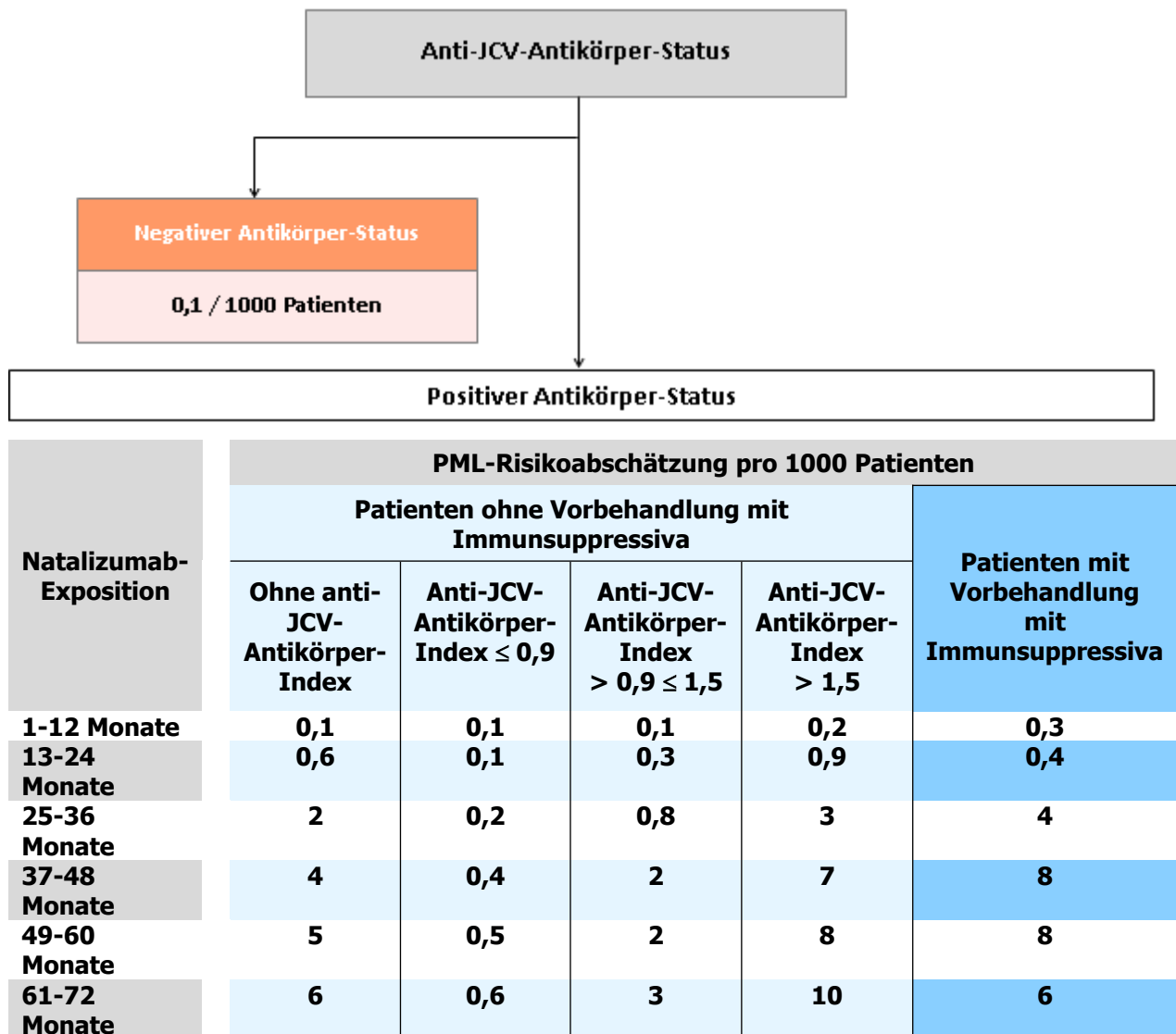
Hintergründe zu dem Sicherheitsbedenken

Das höhere PML-Risiko bei mit TYSABRI behandelten Patienten, die anti-JCV-Antikörper positiv sind, mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden und eine längere TYSABRI-Exposition (insbesondere nach 2 Jahren) aufweisen, ist bereits bekannt.



Die aktualisierten PML-Risikoabschätzungen bei mit TYSABRI behandelten Patienten basieren auf mehreren größeren klinischen Studien (siehe Abbildung unten). Die Tabelle enthält nun für Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva Informationen über den Zusammenhang zwischen dem anti-JCV-Antikörper-Index und dem Risiko der Entwicklung einer PML.

Abbildung 1: Aktualisierte PML-Risikoabschätzungen bei mit TYSABRI behandelten Patienten



Die PML-Risikoabschätzungen bei anti-JCV-Antikörper positiven Patienten wurden mit der Sterbetafel-Methode, basierend auf der zusammengefassten Kohorte von 21.696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilnahmen, abgeleitet. Eine weitere Stratifizierung des



PML-Risikos durch das anti-JCV-Antikörper-Indexintervall bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva wurde durch die Kombination des allgemeinen jährlichen Risikos mit der Verteilung

der Antikörper-Indizes abgeleitet. Das Risiko einer PML bei anti-JCV-Antikörper negativen Patienten wurde basierend auf Daten von ca. 125.000 exponierten Patienten nach Markteinführung abgeschätzt.

Die „Arzt-Information und Management-Leitlinien“ (Bestandteil der Schulungsmaterialien) enthalten umfassende Informationen zur Diagnose, Risiko-Stratifizierung und Behandlung von PML. Diese werden mit der PML-Risikoabschätzung in den verschiedenen Patienten-Untergruppen aktualisiert. Die Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn und zur Fortsetzung der Therapie sowie der Patientenpass werden ebenfalls aktualisiert; ein Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie wird derzeit eingeführt.

Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) werden ebenso aktualisiert.

Anhang 1

Folgende Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos werden empfohlen:

- **Vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI:**
 - Klären Sie die Patienten und ihre Pflegepersonen mit Hilfe des Aufklärungsbogens („Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn“) über das PML-Risiko auf.
 - Informieren Sie diese über mögliche erste klinische Symptome, auf die sie achten müssen und die Notwendigkeit, diese bei etwaigem Auftreten umgehend an Sie zu melden.
 - Führen Sie vor Behandlungsbeginn einen anti-JCV-Antikörper-Test zur Unterstützung der Stratifizierung des PML-Risikos durch. Vor Beginn der Behandlung sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als 3 Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann.
- **Während der Behandlung mit TYSABRI:**
 - Überwachen Sie die Patienten klinisch in regelmäßigen Abständen auf Anzeichen und Symptome einer neuen neurologischen Funktionsstörung (z. B. motorische, kognitive oder psychiatrische Symptome).
 - Führen Sie mindestens einmal im Jahr über die gesamte Behandlungsdauer hinweg eine umfassende MRT-Untersuchung des Gehirns durch.
 - Berücksichtigen Sie eine PML bei der Differentialdiagnose von Patienten, die mit neurologischen Symptomen und/oder neuen Hirnläsionen im MRT vorstellig werden. Beachten Sie, dass Fälle von asymptomatischer PML, basierend auf MRT-Untersuchung und positivem Nachweis von JCV-DNA im Liquor, berichtet wurden.
 - Führen Sie bei Patienten mit einem negativen anti-JCV-Antikörperstatus alle 6 Monate anti-JCV-Antikörper-Tests durch. Patienten mit niedrigen Index-Werten und ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva sollten ab einer Behandlungsdauer von 2 Jahren ebenfalls alle 6 Monate erneut getestet werden.



- Klären Sie die Patienten nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren erneut über das PML-Risiko mit TYSABRI auf.

Für Patienten mit einem höheren PML-Risiko:

Häufigere kraniale MRT-Untersuchungen zum Ausschluss einer PML (z. B. alle 3 bis 6 Monate) mittels einem verkürzten MRT-Protokoll (einschließlich FLAIR, T2-gewichteter und diffusionsgewichteter Bildgebung) sollten in Betracht gezogen werden: Eine frühzeitigere PML-Erkennung bei asymptomatischen Patienten ist mit einem verbesserten Ausgang der Krankheit verknüpft.

- Bei Verdacht auf PML sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden. Der Liquor sollte ebenso auf das Vorhandensein von JCV-DNA mittels ultrasensitiver PCR untersucht werden.
- Eine ausschließliche Beteiligung von grauer Substanz, insbesondere bei Patienten mit kleinen Läsionen, wurde vereinzelt in MRT-Untersuchungen beobachtet.

Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt der Verdacht auf PML aufkommen:

- Unterbrechen Sie die Behandlung mit TYSABRI sofort und führen Sie eine entsprechende diagnostische Abklärung durch, bis eine PML ausgeschlossen werden kann.

Nach Absetzen von TYSABRI:

- Raten Sie den Patienten und ihren Pflegepersonen, dass sie bis zu 6 Monate nach Absetzen der TYSABRI-Behandlung in Bezug auf das PML-Risiko wachsam bleiben sollen. Nutzen Sie für die Aufklärung den „Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie“.
- Das bestehende MRT-Überwachungsprotokoll sollte weitere 6 Monate fortgeführt werden, da bei Patienten auch innerhalb dieses Zeitraums nach Absetzen der Therapie eine PML aufgetreten ist.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Tysabri dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 21.3.2016



Dieses Dokument wurde amtssigniert.
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

wlsvTp2rWPcBDitGlcimBrvuu2l
G/sbTWTGlwGGzmeIW0awlcGwWht
o5BobWscrgoiuSufcB2Pki2kibP/
kdtt2m2Sm2SanttG0